

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0011583
Application Number

출원년월일 : 2003년 02월 25일
Date of Application FEB 25, 2003

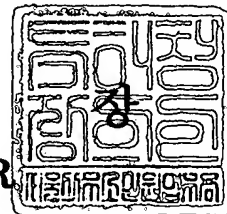
출원인 : 광주과학기술원
Applicant(s) Kwangju Institute of Science and Technology



2003 년 05 월 12 일

특 허 청

COMMISSIONER





1020030011583

출력 일자: 2003/5/16

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.02.25
【발명의 명칭】	쿠쿠비투릴 -풀러렌 복합체
【발명의 영문명칭】	CUCURBITURIL-FULLERENE COMPLEX
【출원인】	
【명칭】	광주과학기술원
【출원인코드】	3-1998-099381-5
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	2000-008384-9
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	2000-008381-7
【발명자】	
【성명의 국문표기】	게켈러 케이 이
【성명의 영문표기】	GECKELER, K. E.
【주소】	광주광역시 북구 오룡동 1번지 광주과학기술원
【국적】	DE
【발명자】	
【성명의 국문표기】	콘스타벨 에프
【성명의 영문표기】	CONSTABEL, F.
【주소】	광주광역시 북구 오룡동 1번지 광주과학기술원
【국적】	DE
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 이현실 (인) 대리인 장성구 (인)

【수수료】

【기본출원료】 11 면 29,000 원

【가산출원료】 0 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 5 항 269,000 원

【합계】 298,000 원

【감면사유】 정부출연연구기관

【감면후 수수료】 149,000 원

【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 쿠쿠비투릴(Cucurbituril)과 풀러렌(Fullerene)로 이루어진 복합체 및 고체 상에서 이 복합체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 본 발명에 의한 복합체는 제약학 분야에 약물 전달 수단으로서 유용하게 사용될 수 있다

【대표도】

도 1

【명세서】**【발명의 명칭】**

쿠쿠비투릴-풀러렌 복합체{CUCURBITURIL-FULLERENE COMPLEX}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 쿠쿠비트[7]우릴-[60]풀러렌 복합체 합성 모식도이고,

도 2는 (a) 쿠쿠비트[7]우릴-[60]풀러렌 복합체, (b) 쿠쿠비트[7]우릴, 및 (c) [60]풀러렌의 X-선 회절분석도이고,

도 3은 (a) 쿠쿠비트[7]우릴-[60]풀러렌 복합체, (b) 쿠쿠비트[7]우릴, 및 (c) [60]풀러렌의 FT-IR 스펙트럼이고,

도 4는 쿠쿠비트[7]우릴-[60]풀러렌 복합체, 및 쿠쿠비트[7]우릴의 열중량분석도이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<5> 본 발명은 쿠쿠비투릴(Cucurbituril)과 풀러렌(Fullerene)로 이루어진 복합체 및 고체 상에서 이 복합체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

<6> 쿠쿠비투릴은 단단한 구멍(cavity)이 있어서, 작은 유기 화합물들의 호스트(host)로 적당하다. 실제로, 쿠쿠비트[6]우릴(Cucurbit[6]uril) 또는 쿠쿠비트[7]우릴

(Cucurbit[7]uril)과 외부물질(guest)의 1:1 또는 1:2 복합체, 구체적으로 알칼라인 금속 염을 포함하는 수용액에서 생성된 쿠쿠비트[7]우릴과 4,4'-비피리디늄 디캐다이온의 복합체가 보고되어 있다(Mock, W. L. 및 Shih, N.-Y., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 44401; 및 Ong, W 등. *Org. Lett.* 2002 4, 1791; Kim, H.-J. 등, *PNAS* 2002, 99, 5007). 사이클로덱스트린과는 달리, 쿠쿠비투릴의 구멍(cavity)의 입구에 위치하는 카보닐기는 이온-양극 반응 및 수소 결합을 통하여 분극 가능한 분자 및 이온들과 결합할 수 있다 (Mock, W. L., *Top. Curr. Chem.* 1995, 175, 1; 및 Cintas, P. J 1994, 17, 205). 이러한 복합체들은 일반적으로 용액중에서 생성되거나, 고체 쿠쿠비투릴이 액체 또는 기체 상태의 외부 분자와 2-상(PHASE)으로 반응하여 생성된다(Mock, W. L. 및 Shih, N.-Y., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4440; 및 Buschmann, H.-J. 등, *European Water Pollution Control* 1996, 6, 21).

<7> 쿠쿠비트[6,7]우릴은 수용체초분자 화합물 합성의 구성단위로서 매우 바람직하지만(Jeon, Y.-M. 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9790; 및 Zhao, J. 등, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4233), 그 특성 및 응용 가능성에 대하여 연구된 바가 많지 않다. 이제까지 쿠쿠비투릴과 복합체 형성에 사용된 외부 물질은 요오드 (Saenger, W., *Angew. Chem.* 1980, 92, 343), 물 정제를 위한 염료(Buschmann, H.-J. 등, *European Water Pollution Control* 1996, 6, 21) 및 알킬- 및 아릴암모늄 이온 (Mock, W. L.; Shih, N.-Y.; *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4440)에 한정되어 있었으며 쿠쿠비투릴과 비극성 외부물질의 복합체에 대하여서는 보고된 바가 없다.

<8> 또한, 풀러렌은 자유 래디칼에 대한 반응성이 매우 높고(Krusic, P. J. 등,

Science 1991, 254, 1183; Geckeler K. E. 및 Arsalani, N., *Fullerene Sci. Technol.* 1996, 4, 897; 및 Ford, W. T. 등, *Macromolecules* 1997, 30, 6422), 빛이 존재하는 경우에 DNA를 절단할 수 있기 때문에 바이오 의약으로서의 이용 가능성이 매우 높다. 따라서, [60]풀러렌의 호스트-외부물질 화학에 관하여 많이 연구되어 왔다. β - 및 α -사이클로텍스트린(Murthy, C. N. 및 Geckeler, K. E., *Chem. Commun.* 2001, 1194; Murthy, C. N. 및 Geckeler, K. E., *Full., Nanotubes, & Carb. Nanostructures* 2002, 10(2), 91; 및 Anderson, T. 등, *Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 604), 칼릭스[3,5,6,8]아렌스(Ikeda, A. 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4296; 및 EP0686644) 및 포피린-금속 거대환(Tashiro, K. 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9477)과 같은 다양한 분자들이 [60]풀러렌의 호스트로서 작용하는 것으로 알려져 있다.

- <9> 본 발명자들은 쿠쿠비투릴과 풀러렌의 광범위한 이용가능성에서 착안하여, 쿠쿠비투릴과 비극성 물질인 풀러렌 복합체를 형성하고자 하였으며, 고체 상 반응으로 복합체를 형성하는 쉽고 효율적인 새로운 복합체 합성 방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <10> 본 발명의 목적은 쿠쿠비투릴과 풀러렌의 복합체를 제공하는 것이다.
- <11> 본 발명의 다른 목적은 쿠쿠비투릴과 풀러렌의 복합체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <12> 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 쿠쿠비투릴과 폴러렌이 분자간 상호작용에 의하여 결합되어 있는 쿠쿠비투릴-폴러렌 복합체를 제공한다.
- <13> 상기 다른 목적에 따라, 본 발명은 고체 상의 쿠쿠비투릴과 폴러렌의 혼합물을 분쇄하는 것을 포함하는 쿠쿠비투릴과 폴러렌을 포함하는 복합체의 제조방법을 제공한다.
- <14> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- <15> 본 발명의 복합체는 쿠쿠비투릴과 폴러렌을 포함하는 초분자 복합체로서, 본 발명에서 사용되는 쿠쿠비투릴은 변형되지 않은 형태로서 쿠쿠비트[6]우릴 또는 쿠쿠비트[7]우릴을 포함하고, 폴러렌은 상기 쿠쿠비투릴의 동공(cavity)에 들어맞는 모든 종류의 폴러렌, 예를 들어 [60]폴러렌, [70]폴러렌 등이 사용될 수 있다.
- <16> 본 발명에서 사용되는 폴러렌은 비극성 물질로서, 공유결합이 아닌, 전적으로 분자간 상호작용에 의하여 쿠쿠비투릴의 동공(cavity)의 입구에 결합되어 안정한 복합체를 형성한다.
- <17> 본 발명의 복합체에서 쿠쿠비투릴과 폴러렌의 중량비는 1:2 내지 2:1이고, 바람직하게는 1:2이다.
- <18> 본 발명에 사용되는 폴러렌은 자유 래티칼을 제거시키는 기능 및 DNA를 절단하는 기능을 하는 등 바이오 의약으로서의 잠재적 특성을 가지고 있으며, 쿠쿠비투릴은 폴러렌에 대한 수용체 또는 흡수 물질로서 작용하기 때문에, 본 발명의 복합체는 약제학 분야에서 약물 전달 수단으로 응용될 수 있다.

- <19> 본 발명의 복합체는 단일 상(phase)으로서 고체상 반응에 의하여 얻을 수 있다.
즉, 본 발명의 복합체는 고체상의 쿠쿠비투릴과 풀러렌의 혼합물을 분쇄함으로써 얻을 수 있다.
- <20> 보다 구체적으로, 고체 풀러렌 및 고체 쿠쿠비투릴을 1:2 내지 2:1, 바람직하게는 2:1의 몰비로 혼합하여 상온에서 혼합 분쇄기에서, 바람직하게는 크롬강철 혼합 분쇄기에 크롬 강철 분쇄볼을 첨가하여, 5 내지 100 회전/분의 속도로 약 1 내지 10시간 동안 분쇄함으로써 본 발명의 복합체를 얻을 수 있다.
- <21> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.
- <22> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- <23> 실시예 1. 쿠쿠비[7]투릴과 [60]풀러렌의 복합체의 제조
- <24> 전형적인 실험에서 복합체는 20.1mg (28×10^{-3} mmol)의 [60]풀러렌과 16.3 mg (14×10^{-3} mmol)의 쿠쿠비트[7]우릴(CB[7])의 혼합물을 크롬강철 분쇄 볼을 사용하는 크롬강철 혼합 분쇄기로 분쇄하여 합성하였다. 분쇄는 20 회전/분의 속도로 1 내지 10 시간 동안 수행하였다. 생성된 CB[7]-C₆₀풀러렌 복합체를 따뜻한 물로 씻어내린 후, 2M NaOH를 가하여 용액의 pH를 12로 조정하고, 톨루엔 20ml을 첨가하여 잉여의 CB[7] 및 부착되지 않은 [60]풀러렌을 용해시켰다. 혼합물을 30분간 교반하여 복합체를 침전시킨 후, 상부의 유기상은 따라내고 용해성 복합체를 함유하는 수상을 냉동시켰다. 수상을 다시 실온이 되도록 방치한 후, 0°C에서 5000rpm으로 10분간 원심분리하고 조심스럽게 물을 따라내었다. 복합체의 pH가 중성이 될 때까지 증류수로 세척한 후 마지막으로 남아 있

는 물을 증발시키고 어두운 갈색의 복합체를 진공 건조시켜 본 발명의 복합체를 수득하였다 (수율: 33%).

<25> 도 2의 X-선 회절 분석에 의하면, 생성물은 쿠쿠비트[7]우릴 및 [60]풀러렌의 전형적인 2 θ 값을 나타내지 않았다. 다른 [60]풀러렌을 함유하는 복합체들에서 관찰되는 바와 같이, 본 발명의 복합체에서도 복합체를 형성함으로써 최초 출발 화합물들, 즉 쿠쿠비트[7]우릴 및 [60]풀러렌의 결정구조는 은폐되었음을 나타내었다.

<26> 도 3의 FT-IR 스펙트럼에 의하면, 527cm⁻¹에서 쿠쿠비트[7]우릴의 특징적인 흡수 밴드 및 C₆₀ 풀러렌의 전형적인 흡수 밴드가 나타났다. 즉, 본 발명에서 얻어진 복합체는 쿠쿠비트[7]우릴 및 C₆₀ 풀러렌을 포함함을 나타내었다.

<27> 도 4의 열중량분석에 의하면, 쿠쿠비트[7]우릴 및 [60]풀러렌의 복합체의 총 질량은 410℃에서 40.1% 손실되었으며, 이것은 상기 복합체에서의 쿠쿠비트[7]우릴 및 [60]풀러렌의 중량비가 1:2임을 나타낸다.

【발명의 효과】

<28> 본 발명의 바이오 의약으로서의 잠재적 특성을 가진 풀러렌과 이의 흡수 물질 또는 수용체로서의 쿠쿠비투릴을 포함하는 초복합체로서, 제조하고 다루기 쉬워서 제약학 분야에 약물 전달 수단으로서 유용하게 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

쿠쿠비투릴과 풀러렌이 분자간 상호작용에 의하여 결합되어 있는 쿠쿠비투릴-풀러렌 복합체.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

쿠쿠비투릴과 풀러렌의 중량비가 1:2 내지 2:1인 것을 특징으로 하는 복합체.

【청구항 3】

고체 상의 쿠쿠비투릴과 풀러렌의 혼합물을 분쇄하는 것을 포함하는 쿠쿠비투릴과 풀러렌을 포함하는 복합체의 제조방법.

【청구항 4】

제3항에 있어서,

상기 혼합물에서 쿠쿠비투릴과 풀러렌의 몰비가 1:2 내지 2:1인 것을 특징으로 하는 복합체의 제조방법.

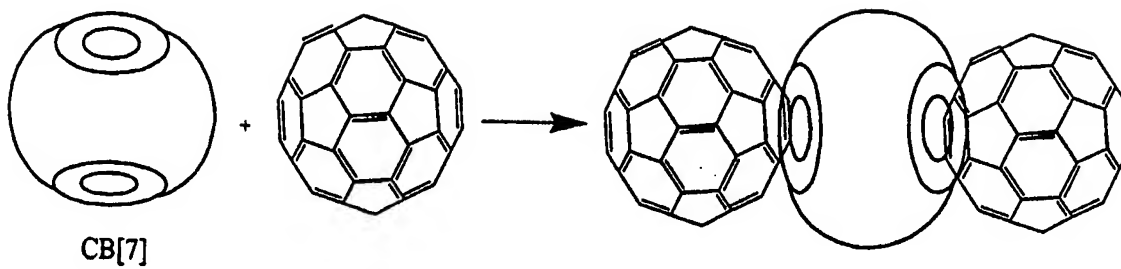
【청구항 5】

제3항 또는 제4항에 있어서,

상기 혼합물을 5 내지 100 회전/분의 속도로 1 내지 10시간 분쇄하는 것을 특징으로 하는 복합체의 제조방법.

【도면】

【도 1】



【도 2】

